



电子、语音版

·综述·

Pin1 在神经退行性疾病中的分子机制

邱丹, 魏倩萍

重庆医科大学第一附属医院, 重庆 400010

摘要: Pin1 (peptidylprolyl cis/trans isomerase NIMA-interacting 1) 为脯氨酸胺酶异构酶的亚类, 是一种催化蛋白质中磷酸化丝氨酸(苏氨酸)-脯氨酸基序之间的肽键异构化酶, 具有调节蛋白质折叠、细胞内信号转导、转录、细胞凋亡等功能。Pin1 在中枢和周围神经系统中广泛表达, 可调节各种神经元发育、凋亡和突触活动。尽管有研究报道, Pin1 与神经元起底物相互作用影响特定的信号通路, 但在神经元水平的生物学功能仍缺乏更全面的了解。此外, 越来越多的证据表明, Pin1 在衰老及与年龄相关的神经退行性疾病(包括阿尔茨海默病、帕金森病、额颞痴呆、亨廷顿病和肌萎缩侧索硬化)中发挥着至关重要的作用, 在这些疾病中, 其介导了从神经保护到神经毒性的截然不同的作用。因此, 进一步研究 Pin1 在神经元中的生物学功能, 明确 Pin1 在年龄相关和神经退行性疾病中的分子机制, 可为临床治疗相关疾病提供分子靶点。 [国际神经病学神经外科学杂志, 2023, 50(2): 67-70]

关键词: 神经退行性疾病; Pin1; 异构化酶

中图分类号: R741

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2023.02.014

The molecular mechanism of peptidylprolyl cis/trans isomerase, NIMA-interacting 1 in neurodegenerative diseases

QIU Dan, WEI Qianping

The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China

Corresponding author: WEI Qianping, Email: 1258616214@qq.com

Abstract: Peptidylprolyl cis/trans isomerase, NIMA-interacting 1 (Pin1) is a peptide bond isomerase that catalyzes the phosphorylation of serine (threonine)-proline motifs in proteins and has the functions of regulating protein folding, intracellular signal transduction, transcription, and cell apoptosis. Pin1 is widely expressed in the central and peripheral nervous systems and can regulate the development, apoptosis, and synaptic activity of various neurons. Although studies have reported that Pin1 interacts with neuronal substrates to affect specific signaling pathways, there is still a lack of comprehensive understanding of its biological function at the neuronal level. In addition, an increasing amount of evidence has shown that Pin1 plays a crucial role in aging and age-related neurodegenerative diseases, including Alzheimer's disease, Parkinson's disease, frontotemporal dementia, Huntington's disease, and amyotrophic lateral sclerosis, in which it mediates various roles from neuroprotection to neurotoxicity. Therefore, further studies are needed to investigate the biological function of Pin1 in neurons and clarify the molecular mechanism of Pin1 in age-related and neurodegenerative diseases, so as to provide molecular targets for the clinical treatment of related diseases.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2023, 50(2): 67-70]

Keywords: neurodegenerative diseases; peptidylprolyl cis/trans isomerase, NIMA-interacting 1; isomerase

基金项目: 重庆市自然科学基金面上项目(cstc2019jcyj-msxm0341)。

收稿日期: 2022-03-07; 修回日期: 2023-04-12

作者简介: 邱丹(1990—), 女, 硕士研究生在读。Email: 961802630@qq.com。

通信作者: 魏倩萍(1963—), 女, 主任医师, 博士研究生, 主要从事糖尿病并发症的研究。Email: 1258616214@qq.com。

Pin1 (peptidylprolyl cis/trans isomerase, NIMA-interacting 1)是1996年发现的一种调节有丝分裂的蛋白质^[1],是一种普遍表达的针对磷酸化丝氨酸-脯氨酸或苏氨酸-脯氨酸基序的顺式/反式的异构酶^[1],属于进化保守的脯氨酸胺酶异构酶家族。N-末端的WW结构域与丝氨酸-脯氨酸或苏氨酸-脯氨酸基序特异的相互作用^[2],C-末端的脯氨酸胺酶异构酶结构域负责其催化活性^[3]。Pin1与底物的识别需要脯氨酸导向的激酶家族(细胞周期蛋白依赖性激酶/丝裂原活化蛋白激酶和双特异性酪氨酸磷酸化调节蛋白激酶)磷酸化丝氨酸-脯氨酸和苏氨酸-脯氨酸基序,Pin1的活性受蛋白激酶磷酸化控制^[3-4]。作为脯氨酸异构化的结果,Pin1结合底物引起的构象变化产生了底物稳定性、催化活性、蛋白质-蛋白质相互作用及亚细胞定位等功能效应,故Pin1影响细胞周期的进程^[5]。此外,Pin1还与非核靶标相互作用和调节,在细胞凋亡、蛋白质翻译、维持细胞骨架和神经元功能方面发挥重要作用^[6]。另外,Pin1还有与某些神经退行性疾病相关的报道^[7]。本文对Pin1与相关神经退行性疾病的关系进行综述。

1 Pin1与亨廷顿病

亨廷顿病(Huntington disease, HD)是一种显性遗传性神经退行性疾病,由亨廷顿蛋白编码基因中CAG重复扩增引起,其特征是纹状体中等棘神经元的大量丢失^[8]。在亨廷顿蛋白突变引发纹状体神经变性的不同机制中,DNA损伤和神经元凋亡被认为是其关键机制,而肿瘤抑制因子(p53)介导突变在亨廷顿蛋白产生的毒性效应中发挥了重要作用^[9-10]。Grison等^[10]研究发现,HD患者死后大脑皮质和纹状体全组织裂解产物中p53的水平升高,突变的亨廷顿蛋白表达引发了典型的DNA损伤反应,并与p53在Ser46位磷酸化表达增强相关^[9]。在体外模型中,p53在Ser46位磷酸化的增强产生了Pin1靶位点,促进Pin1与p53相互作用,诱导其凋亡靶基因的表达^[9]。严重或持续应激引起的p53在Ser46的磷酸化导致细胞周期由阻滞向凋亡转变,Pin1的异构化是诱导p53凋亡的关键步骤。此外,有研究证实了1个毒性反馈环,其中突变的亨廷顿蛋白促进Pin1介导的p53的激活,进而诱导突变的亨廷顿蛋白的表达^[11-12]。这些结果为Pin1/p53通路参与诱导神经元凋亡,且促进突变的亨廷顿蛋白的产生提供了潜在的分子机制证据。因此,抑制Pin1可能是治疗亨廷顿病的靶点之一。

2 Pin1与帕金森病

Pin1参与了帕金森病(Parkinson disease, PD)的发生发展。 α -突触核蛋白是代表PD组织学特征的蛋白质聚集体,是一种功能未知的突触前神经元蛋白。Ryo等^[13]研究证明,Pin1积聚在PD患者大脑的路易体中,并与 α -突触核蛋白包涵体共定位,在转染 α -突触核蛋白的293T细

胞中,Pin1的过表达促进了 α -突触核蛋白包涵体的形成,增加 α -突触核蛋白的半衰期和不溶性,并与 α -突触核蛋白伴侣结合,促进其与 α -突触核蛋白的相互作用,形成 α -突触核蛋白胞质内含物^[13]。Ghosh等^[14]研究发现,神经毒性应激可诱导Pin1表达上调,且Pin1作为促凋亡因子可导致多巴胺能神经元变性,与年龄匹配的对照组相比,Pin1在死后的PD患者脑中表达显著上调,此外还发现,在用1-甲基-4-苯基吡啶离子(1-methyl-4-phenylpyridine, MPP⁺)处理的多巴胺能MN9D神经元中,以及在1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, MPTP)诱导的PD小鼠模型的脑黑质中,Pin1表达显著上调,用siRNA介导敲低Pin1,可以阻止MPP⁺诱导的胱天蛋白酶3(caspase-3)激活和DNA片段化,这表明Pin1可能诱导多巴胺能神经元的凋亡。此外,不同的Pin1抑制剂(如胡桃醌)可减少MPP⁺驱动的Pin1上调、 α -突触核蛋白聚集、caspase-3激活和神经元死亡^[14];在PD的MPTP小鼠模型中,胡桃醌可抑制Pin1的表达,改善功能性运动障碍、多巴胺耗竭和黑质多巴胺能神经元的丢失^[14]。另一个Pin1抑制剂(PIB)可降低MPP⁺诱导的多巴胺能细胞模型中 α -突触核蛋白的聚集,表明Pin1的上调可能会导致 α -突触核蛋白的错误折叠和聚集的增加^[14],但其确切的细胞内机制仍不明确,还有待进一步研究探索。

3 Pin1与颞叶癫痫

有研究发现,Pin1在癫痫小鼠和颞叶癫痫(temporal lobe epilepsy, TLE)患者中表达下调,这表明该蛋白也参与了癫痫的发生发展^[15-16]。桥蛋白(gephyrin)是一种突触后支架蛋白,可促进 γ -氨基丁酸受体在抑制性突触的聚集,是重要的神经元蛋白,Pin1能调节此蛋白,此蛋白和Pin1在TLE患者中表达都下调^[17]。采用免疫荧光试验发现,Pin1定位于癫痫患者和毛果芸香碱诱导的癫痫小鼠的海马和皮质神经元的胞浆和细胞膜^[18]。与癫痫发作后的对照组相比,自发性反复发作小鼠海马和皮质中的Pin1表达下调,进行免疫沉淀证明Pin1与N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)2A/2B亚基(NR2A/2B)受体(NMDARs)能发生相互作用,NMDARs是中枢神经系统谷氨酸能突触传递的重要调节者,其功能受多种生理和病理过程的调节,在癫痫发作期间,细胞表面NMDAR数量的增加对细胞损伤和神经元死亡具有重要的促进作用,阻断NMDAR可以提供神经元保护作用,因此,推测Pin1竞争性地影响了突触相关蛋白-95/NR2B(PSD95/NR2B)复合体的形成,从而对NMDAR介导的突触传递和脊髓形态产生负面影响。Pin1的表达减少导致NMDARs的表面转运减少,最终导致神经元的超兴奋性降低。在癫痫的发生发展中,Pin1可能是调节神经元超兴奋性的靶点。然而,Pin1调节NMDARs表面

转运减少的内在机制仍不清楚^[18-19]。

4 Pin1与阿尔茨海默病

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是老年人中最常见的痴呆,主要临床表现是进行性认知衰退和记忆力丧失。AD的特点是神经元广泛凋亡,细胞外斑块和细胞内神经原纤维缠结(neurofibrillary tangle, NFT)沉积增多。NFT是由tau蛋白过度磷酸化形成的微管聚集体,是AD的标志物,NFT沉积的数量与神经变性的程度相关^[19]。斑块主要由淀粉样前体蛋白加工异常增多所产生的聚集性 β -淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)组成^[19]。

老年Pin1敲除小鼠模型表现出复杂的与人类相似的早衰特征:体型变小,端粒不稳定,生殖细胞增殖率降低,认知损害,神经元变性。磷酸化tau的过度积累是轻度认知损害患者的早期表现,在Pin1敲除小鼠模型中可发现磷酸化tau在大脑中的积聚增多^[20,26-28]。Pin1的表达水平在神经元分化过程中增加,并在整个生命周期中保持较高水平^[20,29]。在AD小鼠模型的神经细胞中,Pin1被下调,下调的程度与神经元的丢失呈负相关^[20]。Pin1与磷酸化的tau共定位,并调节tau和微管蛋白的组装,形成微管^[30]。Pin1可催化tau从功能失调的顺式结构向功能性反式结构的构象转换,故tau可以直接被去磷酸化^[24,28]。另外,Pin1可通过直接催化磷酸化A β Thr668-Pro基序从顺式到反式异构化^[24],以及抑制糖原合成酶激酶-3 β 活性,进一步促进A β 向非淀粉样变性方向发展^[31]。这些证据支持Pin1功能障碍或缺陷是AD进展的关键决定因素之一。

5 Pin1与肌萎缩侧索硬化

肌萎缩侧索硬化(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)是一种神经退行性疾病,影响上下运动神经元,导致骨骼肌瘫痪、吞咽困难、构音障碍和呼吸衰竭等^[32]。Iridoy等^[33]研究发现,通过蛋白质组学的方法,在一小部分ALS患者的脊髓和大脑非运动皮质中发现Pin1的表达显著下调,这表明Pin1的表达是神经退行性变的一个潜在的标志物。然而,目前国外研究中对Pin1在ALS中的表达谱及它在ALS病理生理学中的参与程度知之甚少。有研究表明,Pin1可能促进磷酸化神经丝蛋白在核周的异常积聚,这是ALS以及其他神经退行性疾病的主要标志^[34-35]。有研究发现,Pin1与神经元中磷酸化的神经丝蛋白重链相关,并在ALS影响的脊髓神经元包涵体中共定位^[34]。在谷氨酸诱导培养的大鼠背根神经元中发现,该神经元胞体内磷酸化神经丝蛋白重链聚集增加,从而证实了谷氨酸诱导的毒性增加与Pin1共定位的核周堆积的磷酸化神经丝蛋白重链聚集增加相关,进而诱导神经元凋亡^[34]。药物抑制Pin1或siRNA敲低Pin1表达后可减少此作用,故在神经毒性作用下,Pin1可能通过刺激磷酸化的神经丝蛋白重链在核周聚集而促进细胞死亡。

综上所述,Pin1在神经系统退行性疾病中扮演着重要角色。Pin1能促进HD、PD、TLE、AD、ALS的发生发展,而Pin1在TLE和AD中又起着重要的保护作用。但Pin1在上述疾病发生发展中的分子生物机制却并不十分清楚,因此,还需进一步深入探索其在神经退行性疾病中的具体作用,为临床治疗相关疾病提供分子靶点。

参 考 文 献

- [1] LU KP, HANES SD, HUNTER T. A human peptidyl - prolyl isomerase essential for regulation of mitosis[J]. *Nature*, 1996, 380(6574): 544-547.
- [2] LU PJ, ZHOU XZ, SHEN M, et al. Function of WW domains as phosphoserine - or phosphothreonine - binding modules[J]. *Science*, 1999, 283(5406): 1325-1328.
- [3] RANGANATHAN R, LU KP, HUNTER T, et al. Structural and functional analysis of the mitotic rotamase Pin1 suggests substrate recognition is phosphorylation dependent[J]. *Cell*, 1997, 89(6): 875-886.
- [4] LU PJ, ZHOU XZ, LIOU YC, et al. Critical role of WW domain phosphorylation in regulating phosphoserine binding activity and Pin1 function[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(4): 2381-2384.
- [5] KIM G, KHANAL P, KIM JY, et al. COT phosphorylates prolyl - isomerase Pin1 to promote tumorigenesis in breast cancer[J]. *Mol Carcinog*, 2015, 54(6): 440-448.
- [6] HU XM, CHEN LF. Pinning down the transcription: a role for peptidyl - prolyl cis - trans isomerase Pin1 in gene expression[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 179.
- [7] LANNI C, MASI M, RACCHI M, et al. Cancer and Alzheimer's disease inverse relationship: an age - associated diverging derailment of shared pathways[J]. *Mol Psychiatry*, 2021, 26(1): 280-295.
- [8] EHRLICH ME. Huntington's disease and the striatal medium spiny neuron: cell - autonomous and non - cell - autonomous mechanisms of disease[J]. *Neurotherapeutics*, 2012, 9(2): 270 -284.
- [9] GRISON A, MANTOVANI F, COMEL A, et al. Ser46 phosphorylation and prolyl - isomerase Pin1 - mediated isomerization of p53 are key events in p53-dependent apoptosis induced by mutant huntingtin[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(44): 17979-17984.
- [10] BIBAE, XU H, IGARASHI S, et al. p53 mediates cellular dysfunction and behavioral abnormalities in Huntington's disease[J]. *Neuron*, 2005, 47(1): 29-41.
- [11] FENG Z, JIN S, ZUPNICK A, et al. p53 tumor suppressor protein regulates the levels of huntingtin gene expression[J]. *Oncogene*, 2006, 25(1): 1-7.
- [12] CARNEMOLLA A, MICHELAZZI S, AGOSTONI E. PIN1 modulates huntingtin levels and aggregate accumulation: an in vitro model[J]. *Front Cell Neurosci*, 2017, 11: 121.
- [13] RYO A, TOGO T, NAKAI T, et al. Prolyl - isomerase Pin1 accumulates in Lewy bodies of Parkinson disease and facilitates

- formation of alpha-synuclein inclusions[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(7): 4117-4125.
- [14] GHOSH A, SAMINATHAN H, KANTHASAMY A, et al. The peptidyl-prolyl isomerase Pin1 up-regulation and proapoptotic function in dopaminergic neurons: relevance to the pathogenesis of Parkinson disease[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(30): 21955-21971.
 - [15] TANG L, ZHANG YK, CHEN GJ, et al. Down-regulation of Pin1 in temporal lobe epilepsy patients and mouse model[J]. *Neurochem Res*, 2017, 42(4): 1211-1218.
 - [16] HOU XJ, YANG F, LI AC, et al. The Pin1-CaMKII-AMPA receptor axis regulates epileptic susceptibility[J]. *Cereb Cortex*, 2021, 31(6): 3082-3095.
 - [17] FANG M, SHEN L, YIN H, et al. Downregulation of gephyrin in temporal lobe epilepsy neurons in humans and a rat model[J]. *Synapse*, 2011, 65(10): 1006-1014.
 - [18] ZITA MM, MARCHIONNI I, BOTTOS E, et al. Post-phosphorylation prolyl isomerisation of gephyrin represents a mechanism to modulate glycine receptors function[J]. *EMBO J*, 2007, 26(7): 1761-1771.
 - [19] HARRIS RA, TINDALE L, CUMMING RC. Age-dependent metabolic dysregulation in cancer and Alzheimer's disease[J]. *Biogerontology*, 2014, 15(6): 559-577.
 - [20] LIOU YC, SUN A, RYO A, et al. Role of the prolyl isomerase Pin1 in protecting against age-dependent neurodegeneration[J]. *Nature*, 2003, 424(6948): 556-561.
 - [21] ATCHISON FW, CAPEL B, MEANS AR. Pin1 regulates the timing of mammalian primordial germ cell proliferation[J]. *Development*, 2003, 130(15): 3579-3586.
 - [22] ATCHISON FW, MEANS AR. Spermatogonial depletion in adult Pin1-deficient mice[J]. *Biol Reprod*, 2003, 69(6): 1989-1997.
 - [23] LEE NY, CHOI HK, SHIM JH, et al. The prolyl isomerase Pin1 interacts with a ribosomal protein S6 kinase to enhance insulin-induced AP-1 activity and cellular transformation[J]. *Carcinogenesis*, 2009, 30(4): 671-681.
 - [24] PASTORINO L, SUN AY, LU PJ, et al. The prolyl isomerase Pin1 regulates amyloid precursor protein processing and amyloid-beta production[J]. *Nature*, 2006, 440(7083): 528-534.
 - [25] BIANCHI M, MANCO M. Pin1 modulation in physiological status and neurodegeneration. any contribution to the pathogenesis of type 3 diabetes?[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(8): 2319.
 - [26] NAKATSU Y, MATSUNAGA Y, YAMAMOTOYA T, et al. Physiological and pathogenic roles of prolyl isomerase Pin1 in metabolic regulations via multiple signal transduction pathway modulations[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(9): 1495.
 - [27] KATSUMOTO A, TAKEUCHI H, TANAKA F. Tau pathology in chronic traumatic encephalopathy and Alzheimer's disease: similarities and differences[J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 980.
 - [28] DRIVER JA, ZHOU XZ, LU KP. Regulation of protein conformation by Pin1 offers novel disease mechanisms and therapeutic approaches in Alzheimer's disease[J]. *Discov Med*, 2014, 17(92): 93-99.
 - [29] ANGELUCCI F, HORT J. Prolyl isomerase Pin1 and neurotrophins: a loop that may determine the fate of cells in cancer and neurodegeneration[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2017, 9(1): 59-62.
 - [30] BUTTERFIELD DA, ABDUL HM, OPII W, et al. Pin1 in Alzheimer's disease[J]. *J Neurochem*, 2006, 98(6): 1697-1706.
 - [31] MA SL, PASTORINO L, ZHOU XZ, et al. Prolyl isomerase Pin1 promotes amyloid precursor protein (APP) turnover by inhibiting glycogen synthase kinase - 3 β (GSK3 β) activity: novel mechanism for Pin1 to protect against Alzheimer disease[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(10): 6969-6973.
 - [32] HARDIMAN O, AL-CHALABI A, CHIO A, et al. Amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2017, 3: 17071.
 - [33] IRIDOY MO, ZUBIRI I, ZELAYA MV, et al. Neuroanatomical quantitative proteomics reveals common pathogenic biological routes between amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and frontotemporal dementia (FTD)[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 20(1): 4.
 - [34] KESAVAPANY S, PATEL V, ZHENG YL, et al. Inhibition of Pin1 reduces glutamate-induced perikaryal accumulation of phosphorylated neurofilament-H in neurons[J]. *Mol Biol Cell*, 2007, 18(9): 3645-3655.
 - [35] ITOH T, SOBUE G, KEN E, et al. Phosphorylated high molecular weight neurofilament protein in the peripheral motor, sensory and sympathetic neuronal perikarya: system-dependent normal variations and changes in amyotrophic lateral sclerosis and multiple system atrophy[J]. *Acta Neuropathol*, 1992, 83(3): 240-245.

责任编辑:龚学民